

抗结核药致药物性肝损伤危险因素 Logistic 回归分析

何涛^{1*}, 汪峰², 唐武¹(1.遂宁市船山区疾病预防控制中心, 四川 遂宁 629000; 2.遂宁市中医院, 四川 遂宁 629000)

中图分类号 R978;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1626-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.15

摘要 目的:探讨抗结核药致药物性肝损伤的危险因素,为药物性肝损伤的防治提供科学依据。方法:采用回顾性分析的方法,调查410例抗结核药治疗病例,并采用单因素和多因素 Logistic 回归分析方法分析抗结核药治疗中可能诱发药物性肝损伤的危险因素。结果:单因素回归分析提示性别、肝病史、饮酒史、营养不良与发生药物性肝损伤具有相关性;多因素回归分析显示,女性(OR=2.320, P=0.021)、有肝病史(OR=4.332, P=0.006)、有饮酒史(OR=4.512, P=0.003)、有营养不良(OR=3.202, P=0.015)为抗结核药致药物性肝损伤的危险因素,危险程度为有饮酒史>有肝病史>有营养不良>女性。结论:女性、有肝病史、有饮酒史、有营养不良患者使用抗结核药致药物性肝损伤的风险更高,基于相关危险因素的药物性肝损伤预防有助于改善患者的临床症状,减少不良反应发生。

关键词 抗结核药物;药物性肝损伤;危险因素;Logistic 回归分析

Logistic Regression Analysis of Risk Factors of Antituberculosis Drug-induced Liver Injury

HE Tao¹, WANG Feng², TANG Wu¹(1.Center for Disease Control and Prevention in Suining Chuanshan District, Sichuan Suining 629000, China; 2.Suining Municipal Hospital of TCM, Sichuan Suining 629000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury, and provide scientific basis for the prevention and treatment of drug-induced liver injury. METHODS: Retrospective analysis was adopted to investigate 410 patients with antituberculosis treatment, single factor and multi-factor Logistic regression analysis were adopted to analyze the risk factor that may induce liver injury in antituberculosis treatment. RESULTS: Single factor regression analysis showed that gender, hepatitis history and drinking history were associated with drug-induced liver injury, multi-factor regression analysis showed that female (OR=2.320, P=0.021), hepatitis history (OR=4.332, P=0.006), drinking history (OR=4.512, P=0.003) and malnutrition (OR=3.202, P=0.015) were risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury, and the degree of danger was drinking history>hepatitis history>malnutrition>female. CONCLUSIONS: The antituberculosis drug-induced liver injury is mainly affected by female, hepatitis history, drinking history and malnutrition, the prevention of drug-induced liver injury based on related risk factors is helpful to improve the clinical symptoms and reduce the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Antituberculosis drug; Drug-induced liver injury; Risk factor; Logistic regression analysis

我国是全球22个结核病高负担国家之一,结核病患者数量位居全球第2位^[1]。早期、规律、全程、适量、联合使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等治疗药物是结核病治疗的主要策略,但异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等抗结核药所致的药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是抗结核治疗中最主要的不良反应,轻者表现为一过性转氨酶升高,严重者致肝衰竭甚至危及生命^[2],部分患者因此不得不中止抗结核治疗,从而影响治疗效果。预防DILI,使治疗方案顺利完成,是抗结核治疗的关键。本文通过回顾性分析410例抗结核药治疗病例,并采用 Logistic 回归分析方法分析抗结核药致DILI的相关危险因素,以期帮助临床医师识别高危人群并制订合理的治疗和随访方案,降低严重DILI致死率,提高结核病的治愈率。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2014年1月—2015年2月在遂宁市船山区疾病预防控制中心接受抗结核药治疗的410例病例。入选标准:依据中华医学会结核病学分会2013年修订的《肺结核诊断和治疗指南》^[3]诊断明确;全程接受抗结核治疗;有完整的随访资

料或患者能准确地回忆就诊过程和治疗情况。排除标准:因DILI以外其他原因导致的依从性差而中断治疗。

1.2 治疗方案

依据原卫生部《肺结核门诊诊疗规范》(2012年版)^[4],推荐治疗方案如下:(1)初治方案:强化期2个月/巩固期4个月。常用方案:2HRZE/4HR;2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃。(2)复治方案:强化期3个月/巩固期5个月。常用方案:2HRZES/6HRE;2H₃R₃Z₃E₃S₃/6H₃R₃E₃;3HRZE/6HRE。(3)耐多药结核(MDR-TB)方案:6Z Am (Km, Cm) Lfx (Mfx) PAS (Cs, E) Pto/18 Z Lfx (Mfx) PAS (Cs, E) Pto。其中,药名前数字表示用药月数,字母代表药物,药名右下方数字表示每周用药次数,没有标注数字的表示每日1次,括号内为替代药物(H:异烟肼, R:利福平, Z:吡嗪酰胺, E:乙胺丁醇, Lfx:左氧氟沙星, Mfx:莫西沙星, Am:阿米卡星, Km:卡那霉素, Pto:丙硫异烟胺, PAS:对氨基水杨酸, Cm:卷曲霉素, Cs:环丝氨酸)。有药敏试验结果患者可根据药敏试验结果以及既往用药史(非初治)制订治疗方案,对于病情严重或存在影响预后的合并症的患者,可适当延长疗程。

1.3 药物性肝损伤判定标准

依据《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》^[5], DILI分为:(1)肝细胞损伤型:血清丙氨酸转氨酶

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0825-5822808。
E-mail:1961232837@qq.com

(ALT)≥2倍正常值上限(ULN),且碱性磷酸酶(ALP)正常或ALT/ALP升高倍数比值≥5。(2)胆汁淤积型:血清ALP≥2倍ULN,血清ALT正常;或血清ALT/ALP升高倍数比值≤2。(3)混合型:血清ALT和ALP水平同时升高,且ALT≥2倍ULN,ALT/ALP升高倍数比值为2~5。

1.4 统计学方法

采用Microsoft Office Excel 2003建立数据库,所有资料经两人分别录入和核对。采用SPSS 19.0统计软件对纳入的研究因素进行单因素和多因素二分类Logistic回归分析,以比值比(OR)和95%置信区间(CI)作为效应指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,自变量纳入检验水准(SLE)=0.05,自变量剔除检验水准(SLS)=0.10。

2 结果

2.1 一般情况

410例抗结核药治疗患者中,诊断为DILI患者66例,非DILI患者344例;年龄10~85岁,平均年龄(48.1±16.5)岁。纳入变量赋值及构成见表1[注:吸烟——经常吸烟:每天吸卷烟1支以上,连续或累计6个月;偶尔吸烟:每周吸卷烟超过4次,但平均每天不足1支。饮酒——每日40g酒精及以上,连续半年以上,戒酒不足半年者仍为饮酒。体质指数计算:体质质量/身高(kg/m²)。营养不良定义:血清蛋白<35g/L]。

2.2 非条件单因素Logistic回归分析结果

以DILI为因变量,采用进入法分别对纳入的变量进行单因素Logistic回归分析,输出结果显示性别、肝病史、饮酒史、营养不良与发生DILI具有相关性($P < 0.05$),详见表1。

2.3 非条件多因素Logistic回归分析结果

将单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,采用进入法筛选变量,输出结果显示女性、有肝病史、有饮酒史、有营养不良均为抗结核药致DILI的危险因素,且均具有统计学意义($P < 0.05$);危险程度为有饮酒史>有肝病史>有营养不良>女性,详见表2。

3 讨论

抗结核治疗时综合分析患者所使用的抗结核药、既往DILI史、药物过敏史及其他相关风险因素,可以帮助临床提早预防和及时发现DILI。Fernandez VA等^[6]发现,具有高龄、慢性肝病、酒精或其他药物滥用或营养不良等危险因素的患者DILI发生率高达18.2%,明显高于没有上述危险因素的对照组患者(5.8%)。另有研究显示,不同国家报告的抗结核药致DILI发生率从2.5%至34.9%不等^[2]。而本研究显示,抗结核药致DILI发生率为16.1%。DILI发生率的差异可能与种族、社会经济状况、地理位置及预防性治疗等因素相关。

研究发现,在不同地区抗结核药致DILI的危险因素有所不同,2003年的美国胸科学会/美国疾病控制与预防中心(ATC/CDC)相关指南指出,女性是药物性肝损伤的危险因素^[7]。本研究也显示,女性是发生DILI的高危因素,但许光辉等^[8]得出的

表1 变量赋值、构成及单因素Logistic回归分析结果

Tab 1 Results of variable assignment, variable structure and single factor Logistic regression analysis

纳入变量	赋值	DILI	非DILI	发病率, %	OR(95%CI)	P
X ₀ 性别	男性=0	18	167	9.73	0.397(0.222~0.711)	0.001
	女性=1	48	177	21.33		
X ₁ 年龄,岁	<45=0	26	161	13.90	0.739(0.432~1.264)	0.268
	≥45=1	40	183	17.94		
X ₂ 体质指数	18.5~24=0	25	144	14.79	1.385(0.753~2.546)	0.469
	<18.5=1	25	104	19.38		
	>24=2	16	96	14.29		
X ₃ 治疗方案	初治=0	56	269	17.23	0.645(0.304~1.370)	0.251
	复治=1	9	67	11.84		
	MDR-TB=2	2	7	22.22		
X ₄ 高血压	无=0	62	294	17.42	0.474(0.182~1.238)	0.12
	有=1	5	50	9.09		
X ₅ 糖尿病	无=0	61	301	16.85	0.574(0.218~1.508)	0.254
	有=1	5	43	10.42		
X ₆ 肝病史	无=0	35	267	11.59	3.071(1.779~5.301)	0.000 1
	有=1	31	77	28.70		
X ₇ 吸烟史	从不=0	50	259	16.18	1.12(0.492~2.548)	0.787
	偶尔=1	8	37	17.78		
	经常=2	10	46	17.86		
X ₈ 饮酒史	无=0	20	229	8.03	1.126(0.533~2.379)	0.756
	有=1	46	115	28.57		
X ₉ 营养不良	无=0	38	278	12.03	3.104(1.778~5.418)	0.000 1
	有=1	28	66	29.79		
Y DILI	无=0	344				
	有=1	66		16.10		

表2 致药物性肝损伤多因素Logistic回归分析结果

Tab 2 Results of multi-factor Logistic regression analysis for drug-induced liver injury

纳入变量	OR(95%CI)	P
女性	2.320(1.227~3.922)	0.021
有肝病史	4.332(3.03~6.652)	0.006
有饮酒史	4.512(2.514~8.59)	0.003
有营养不良	3.202(1.877~5.524)	0.015

结论相反。可见,有关性别在药物性肝损伤中的作用观点不一,可能与女性基因型、代谢酶差异以及生活行为有关,但确切机制尚不清楚。

饮酒史在单因素和多因素分析中都提示为发生DILI的高危因素。酒精对肝脏有毒性,大量饮酒无疑会导致或加重肝损伤,饮酒量越大,发生DILI的风险越高。本研究多因素分析显示,有饮酒史患者DILI发生率是无饮酒史患者的4.512倍,提示患者在治疗时应纠正不良生活习惯。

中国人乙型肝炎病毒(HBV)感染率较高,既往有肝病史

的患者,由于肝脏自身存在损害,导致肝药酶活性降低,药物清除率下降,生物半衰期延长,血浆蛋白合成减少,游离药物浓度增加,从而增加了药物毒性,这也可能是发生DILI的重要危险因素。本研究多因素分析显示,有肝病的患者DILI发生率是无肝病患者的4.332倍;而孙翠芬等^[9]发现既往有肝病史的患者抗结核过程中DILI发生率是无肝病史患者的20.86倍。以上数据的差异可能与纳入研究对象的种族、临床特征不同有关。

通常以血清白蛋白<35 g/L作为营养不良的标准。本研究显示营养不良患者更易发生DILI。由于血清白蛋白在调节激素和药物的代谢上具有重要意义,白蛋白降低,药物与白蛋白结合数量降低,导致游离药物增加,发生DILI的概率会相应增加;同时,营养不良削减了肝脏谷胱甘肽含量,亦导致此类人群容易出现DILI^[10]。Tostmann A等^[11]研究发现,抗结核治疗前的血清白蛋白小于35 g/L是发生DILI的独立危险因素,与本研究结论一致。

近年来,随着基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学的发展,基于四大组学的个体化治疗已成为研究热点。有研究发现,人类白细胞抗原系统HLA-DQ^[12]、N-乙酰基转移酶NAT2^[13]、谷胱甘肽-S-转移酶GST(T1、M1)^[14]、CYP2E1^[15]等基因多态性与抗结核药的肝毒性有关,为基于药物基因组学的不良反应预测提供了理论基础。但药物代谢酶的多态性与抗结核药物DILI之间关系尚未定论,仍需进一步研究。

抗结核药致DILI目前暂无统一的治疗方案,主要以对症、解毒、保肝为主。抗结核治疗前应详细询问患者病史,评估患者发生DILI的高危因素,做到早预测、早发现、早治疗,对于避免或减小DILI的危害,提高抗结核治疗的完成率和治愈率,防止耐药结核病的发生具有重要意义。

参考文献

[1] 肖东楼,赵明刚,王宇.中国结核病防治规划实施工作指南[M].北京:中国协和医科大学出版社,2009:1-146.
[2] 安慧茹,吴雪琼.抗结核药物性肝损害研究进展[J].中国抗生素杂志,2010,35(10):727.
[3] 中华医学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中国结核和呼吸杂志,2001,24(2):70.
[4] 中华人民共和国卫生部.肺结核门诊诊疗规范:2012年版[J].中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(3):73.
[5] 中华医学会结核病学分会.抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36

(10):732.
[6] Fernandez VA, Sopefia B, Fernandez VJ, et al. The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity [J]. *Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(12):1 499.
[7] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(4):603。
[8] 许光辉.抗结核药物诱导肝损伤的影响因素探讨[J].药物流行病学杂志,2008,17(6):377.
[9] 孙翠芬,李净,华来庆,等.结核病人药物性肝损害影响因素分析[J].江苏医药杂志,2004,30(12):949.
[10] 段雪飞,张亦瑾,钱芳,等.老年人急性药物性肝损伤的病因及临床特点分析[J/CD].中华临床医师杂志,2012,6(14):3 972.
[11] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up to date review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(2): 192.
[12] Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(7):916.
[13] Higuchi N, Tahara N, Yanagihara K, et al. NAT2*6A, a haplo-type of the N-acetyltransferase 2 gene, is an important biomarker for risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese patients with tuberculosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(45):6 003.
[14] Roy B, Chowdhury A, Kundu S, et al. Increased risk of anti tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(9):1 033.
[15] Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(6):423.

(收稿日期:2015-06-24 修回日期:2016-03-11)

(编辑:周 箐)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅